

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 INSTITUT NATIONAL
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 PARIS

(11) N° de publication :
 (à n'utiliser que pour les
 commandes de reproduction)

2 698 788

(21) N° d'enregistrement national :

92 14851

(51) Int Cl⁵ : A 61 K 31/19, 9/14, 9/46

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 09.12.92.

(71) Demandeur(s) : LABORATOIRES UPSA Société
 Anonyme — FR.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la
 demande : 10.06.94 Bulletin 94/23.

(72) Inventeur(s) : Bru-Magniez Nicole, Françoise,
 Cordoliani Jean-François, Simon, Thauvin Gérard,
 Jacques et Drouin Jehan-Yves, Pierre.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
 recherche préliminaire : Se reporter à la fin du
 présent fascicule.

(73) Titulaire(s) :

(60) Références à d'autres documents nationaux
 apparentés :

(74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie.

(54) Composition pharmaceutique effervescente contenant de l'ibuprofène et son procédé de préparation.

(57) La présente invention a pour objet une nouvelle composition pharmaceutique destinée à la préparation de poudres ou de comprimés effervescents incorporant l'ibuprofène ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables à titre d'ingrédient actif.

Cette composition comprend :

- une quantité efficace d'ibuprofène ou de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables;
- un système effervescent pharmaceutiquement acceptable comprenant au moins un carbonate alcalin et au moins un acide organique, de préférence en une quantité suffisante pour obtenir un pH inférieur à environ 8;
- au moins un agent antioxydant pharmaceutiquement acceptable en une quantité suffisante pour stabiliser l'ibuprofène.

Cette composition présente une stabilité remarquable tant sous forme de poudre que sous forme de comprimé.

FR 2 698 788 - A1



1

La présente invention a pour objet une nouvelle composition pharmaceutique effervescente contenant à titre d'ingrédient actif de l'ibuprofène et son procédé de préparation.

5 L'acide 2-(4-isobutylphenyl) propionique, connu sous le nom d'ibuprofène est un médicament bien toléré, doté d'activités analgésique antipyrétique et anti-inflammatoire (Merk Index, XI édition, n° 4812).

Diverses solutions ont donc été proposées, dans l'état la technique, pour préparer des médicaments à base d'ibuprofène, sous forme de poudres ou de comprimés effervescents.

10 C'est ainsi que dans le document FR- 2590 893, il est proposé une composition, destinée à la préparation d'un comprimé ou granulé effervescent, comprenant en partie en poids :

9 à 17 % d'ibuprofène

17 à 33 % d'arginine

15 20 à 35 % de bicarbonate de sodium ou de potassium

25 à 40 % de bitartrate de sodium

le tout formant 100 %.

20 L'utilisation de bitartrate de sodium et d'arginine est présentée dans ce document antérieur comme obligatoire pour obtenir une bonne dissolution de l'ibuprofène.

25 Dans le document EP-A-0228164, il est proposé une composition destinée à la préparation d'une poudre ou d'un comprimé effervescent comprenant de l'ibuprofène ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, un couple effervescent susceptible de produire du gaz carbonique en présence d'eau, un agent tensio actif et un polymère hydrophile insoluble.

30 Selon ce document antérieur, l'ibuprofène est de préférence enrobé par le polymère hydrophile insoluble (constitué avantageusement par de la cellulose microcristalline) et il est indiqué qu'en absence d'un tel polymère l'ibuprofène se dépose sur les parois du récipient dans lequel la composition effervescente est préparée.

Il est en outre mentionné que l'incorporation d'un saccharide, de préférence le sucre, permet d'améliorer la stabilité de l'ibuprofène, et la conservation de ces compositions.

Dans le document EP-A-351353, il est proposé une autre composition destinée à la préparation de poudres ou de comprimés effervescents comprenant :

200 à 800 mg d'ibuprofène,
221,3 à 885,2 mg du sel de sodium de l'ibuprofène
5 2100 à 8402 g de bicarbonate de sodium
0,450 à 1800 g d'acide citrique.

Selon ce document antérieur, l'utilisation de proportions spécifiques d'ibuprofène, de bicarbonate de sodium et d'acide citrique ainsi que l'utilisation d'un procédé spécifique de granulation (granulation dans un granulateur à lit fluidisé) permettent d'obtenir des comprimés effervescents d'ibuprofène complètement soluble sans goût amer, ne causant pas d'irritation de la gorge lors de leur utilisation.

La présente invention a pour but de fournir une nouvelle composition destinée à la préparation de poudres ou de comprimés effervescents d'ibuprofène à 15 stabilité améliorée.

Il a en effet été constaté que l'ibuprofène se dégrade en présence et au contact des carbonates alcalins.

Cette interaction est surtout gênante pour la réalisation de comprimés effervescents qui nécessite :

20 – d'une part, la présence de fortes quantités de carbonates alcalins pour assurer une désagrégation rapide du comprimé ;
– d'autre part, une étape de compression qui renforce le contact entre l'ibuprofène et les carbonates alcalins.

Ainsi, selon un premier aspect, la présente invention a pour objet une 25 composition pharmaceutique destinée à la préparation de poudres ou de comprimés effervescents contenant une quantité efficace d'ibuprofène ou de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables à titre d'ingrédient actif ; un système effervescent pharmaceutiquement acceptable comprenant au moins un carbonate alcalin et au moins un acide organique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un agent 30 antioxydant pharmaceutiquement acceptable, en une quantité suffisante pour stabiliser l'ibuprofène.

Ainsi, la présente invention est fondée sur la découverte surprenante du fait que la stabilité de l'ibuprofène, ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables, au contact des carbonates alcalins peut être considérablement améliorée par un

traitement préalable de l'ibuprofène ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables par un agent antioxydant.

Dans le cadre de la présente description et des revendications, on entend désigner par poudres tout mélange de composants granulé ou non, destiné à être mis en solution et/ou en suspension dans l'eau, ou encore à être ingéré directement ou par tout autre moyen approprié comme par exemple en mélange avec un produit alimentaire.

Il est à noter que la présente invention s'applique préférentiellement à l'ibuprofène ainsi qu'à ses sels insolubles tels que notamment le sel de calcium, mais son principe peut être également utilisé pour la préparation de poudres ou de comprimés incorporant des sels solubles de l'ibuprofène.

Un carbonate alcalin susceptible d'être utilisé dans le cadre de la présente invention est par exemple le bicarbonate de sodium, le bicarbonate de potassium, le carboxylysine, le carbonate de calcium, le carbonate de sodium, le carbonate de potassium, ainsi que des mélanges de ces composés.

Avantageusement, on utilisera le bicarbonate de sodium.

Les acides organiques susceptibles d'être utilisés dans le cadre de la présente invention sont des composés capables de réagir avec les carbonates alcalins pour provoquer un dégagement de dioxyde de carbone, quand ils sont mis en contact avec suffisamment d'eau. Des acides convenables sont par exemple l'acide citrique, l'acide fumrique, l'acide adipique, l'acide tartrique ainsi que des mélanges de ces composés.

L'acide préféré est l'acide citrique.

Selon un mode de réalisation particulier, on utilisera des quantités de carbonate alcalin et d'acide organique suffisantes pour obtenir un pH inférieur à environ 8 en présence d'eau, et de préférence un pH compris entre 4 et 5.

Dans le mode de réalisation préféré où le système effervescent est constitué d'un mélange de bicarbonate de sodium et d'acide citrique, les proportions en poids relatives de ces composés au sein du système effervescent varient en fonction du pH désiré après dissolution, ce qui est compréhensible pour l'homme de l'art, par exemple pour un pH d'environ 3 à environ 7 le rapport varie d'environ 20/80 à environ 80/20.

Selon une caractéristique particulière de l'invention, cette composition comprend en outre une quantité efficace d'au moins un déshydratant interne.

Il a en effet été découvert que la présence d'un déshydratant interne au sein de la composition renforce encore de façon notable la stabilité de l'ibuprofène et de ses sels pharmaceutiquement acceptables, vis-à-vis des carbonates alcalins, comme il sera expliqué plus loin.

5 Selon une autre caractéristique particulière, cette composition comprend en outre un diluant pharmaceutiquement acceptable.

Ce diluant joue également un rôle favorable dans la stabilisation de l'ibuprofène et des ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Selon une caractéristique particulière de l'invention, l'agent antioxydant
10 précité est choisi parmi l'alpha-tocopherol, le gamma-tocopherol, le delta-
tocopherol, les extraits d'origine naturelle riches en tocophérol, l'acide L-
ascorbique et ses sels de sodium ou de calcium, l'acide palmityl DL ascorbique, le
gallate de propyle, le gallate d'octyle, le gallate de dodécyle, le gallate de butyl-
hydroxy anisole (BHA) et le gallate de butyl -hydroxy toluène (BHT).

15 Selon un mode de réalisation actuellement préféré, l'agent antioxydant sera l'alpha-tocopherol.

Selon une autre caractéristique particulière de l'invention, le déshydratant interne est le citrate de magnésium.

Le déshydratant interne a pour fonction de piéger les traces d'eau
20 susceptibles d'apparaître éventuellement dans le comprimé. Il a en effet été constaté que lors de son contact avec les carbonates alcalins, l'ibuprofène se dégrade en générant des molécules d'eau qui favorisent encore le processus de dégradation.

Selon une autre caractéristique particulière de l'invention, le diluant est le
25 lactose.

Cependant tout autre diluant pharmaceutiquement acceptable pourrait être utilisé, en particulier le sucre. Le citrate de magnésium peut également être utilisé dans cette fonction.

Les quantités respectives d'agent antioxydant, de déshydratant interne et
30 de diluant pourront être facilement déterminées par un homme de métier et dépendent bien entendu de la forme pharmaceutique finale souhaitée.

D'une façon générale, une composition conforme à la présente invention destinée à la préparation de comprimés, peut contenir, exprimé en parties en poids

pour 100 parties d'ibuprofène, ou de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables :

– de 120 à 900 et de préférence de 245 à 330 parties en poids d'au moins un carbonate alcalin ;

5 – de 150 à 1100, et de préférence de 390 à 475 parties en poids d'au moins un acide organique ;

– de 21.10^{-3} à 84.10^{-3} d'antioxydant, dans le cas de l'alpha-tocopherol ; et éventuellement :

10 – de 400 à 1000, et de préférence de 500 à 800 parties en poids d'au moins un diluant pharmaceutiquement acceptable ; et

– de 10 à 150, et de préférence de 20 à 100 parties en poids d'un déshydratant interne, dans le cas du citrate de magnésium.

Une composition pour comprimé, actuellement préférée, comprend, exprimé en parties en poids pour 100 parties d'ibuprofène :

15 – 270 parties d'au moins un carbonate alcalin, de préférence du bicarbonate de sodium ;

– 450 parties en poids d'au moins un acide organique, de préférence l'acide citrique ;

– 42.10^{-3} parties en poids d'alpha-tocophérol ;

20 – 680 parties en poids d'un diluant, de préférence le lactose ;

– 25 parties en poids de citrate de magnésium.

D'une façon générale, une composition conforme à la présente invention, destinée à la préparation de poudres, peut contenir, exprimé en parties en poids pour 100 parties d'ibuprofène ou de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables :

– de 25 à 1200 et de préférence de 270 à 585 parties en poids d'au moins un carbonate alcalin ;

– de 40 à 1125, et de préférence de 315 à 675 parties en poids d'au moins un acide organique ;

30 – de 21.10^{-3} à 84.10^{-3} d'antioxydant, dans le cas de l'alpha-tocopherol ; et éventuellement :

– de 90 à 6000, et de préférence de 20 à 2100 parties en poids d'au moins un diluant pharmaceutiquement acceptable ; et

- de 0 à 100, et de préférence de 20 à 50 parties en poids d'un déshydratant interne, dans le cas du citrate de magnésium.

Une composition pour sachet, actuellement préférée, comprend, exprimé en parties en poids pour 100 parties d'ibuprofène :

- 5 - 75 parties d'au moins un carbonate alcalin, de préférence du bicarbonate de sodium ;
- 225 parties en poids d'au moins un acide organique, de préférence l'acide citrique ;
- $42 \cdot 10^{-3}$ parties en poids d'alpha-tocophérol ;
- 10 - 175 parties en poids d'un diluant, de préférence le lactose ;
- 25 parties en poids de citrate de magnésium.

Selon un deuxième aspect, la présente invention a pour objet une préparation pharmaceutique, sous la forme d'une poudre ou d'un comprimé effervescent, caractérisée en ce qu'elle contient une composition telle que définie 15 précédemment éventuellement associée à au moins un additif usuel choisi parmi les édulcorants, les aromatisants, les colorants et les lubrifiants.

Le choix de ces additifs et de leur quantité pourra être facilement déterminé par un homme de métier.

Un édulcorant peut être un sucre naturel comme le saccharose ou le 20 sorbitol ou un produit de synthèse comme la saccharine ou l'aspartame. On utilisera avantageusement la saccharine.

Selon une première forme de réalisation, cette préparation pharmaceutique se présentera sous la forme d'un comprimé effervescent contenant une quantité de composition effervescente telle que définie précédemment 25 correspondant à 200 mg ou 400 mg ou 600 mg d'ibuprofène par comprimé.

Selon une autre forme de réalisation, cette préparation pharmaceutique se présentera sous la forme d'une poudre contenant une quantité de composition effervescente telle que définie précédemment correspondant à 200 mg ou à 400 mg ou 600 mg d'ibuprofène par unité posologique.

30 Selon un troisième aspect la présente invention a pour objet un procédé de fabrication d'une préparation pharmaceutique sous forme de poudres ou de comprimés effervescents telle que définie précédemment, caractérisé en ce qu'il comprend :

a) le traitement de l'ibuprofène ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable par une quantité efficace d'au moins un agent antioxydant pharmaceutiquement acceptable, de préférence par pulvérisation d'une solution ou émulsion contenant l'antioxydant ;

5 b) le pré-mélange des constituants formant le système effervescent, de préférence sous forme de granulés ;

c) le pré-mélange des autres constituants de la forme pharmaceutique, de préférence sous forme de poudres; et

d) le mélange des produits issus des étapes précédentes a) b) et c).

10 La forme pharmaceutique obtenue à l'issue du procédé précité pourra être directement utilisée sous forme de poudre et conditionnée par exemple en sachet.

Cette forme pharmaceutique pourra également être présentée en comprimé après une étape de compression traditionnelle.

Dans l'étape a) précitée de traitement de l'ibuprofène, on utilisera une

15 solution ou une émulsion contenant l'agent antioxydant.

Dans le cas de l'alpha-tocopherol qui est hydrophobe, il est avantageux de l'émulsionner dans un solvant approprié comme par exemple de l'eau ou un solvant organique compatible avec l'ibuprofène, c'est-à-dire ne le dissolvant que faiblement.

20 Divers agents émulsifiants classiquement utilisés en pharmacie peuvent être également utilisés pour réaliser cette émulsion.

Un mélange de docusate de sodium et de polyvinylpyrrolidone s'est avéré particulièrement préféré.

Le traitement de l'ibuprofène par l'agent antioxydant sera réalisé de

25 préférence par pulvérisation de l'émulsion contenant l'antioxydant en utilisant les différentes technologies classiquement utilisées dans l'industrie pharmaceutique comme par exemple un mélangeur planétaire, un mélangeur granulateur sous-vide, un lit fluidisé ou encore un mélangeur à socs, ou une turbine.

Avantageusement; les composants du système effervescent seront soumis

30 à une granulation préalable, ensemble ou de façon séparée, dans un solvant approprié (eau, alcool, dichlorométhane, isopropanol, ou leur mélange).

Les différents ingrédients de la forme pharmaceutique autre que l'ibuprofène traité par l'antioxydant et le système effervescent seront mélangés de préférence sous forme de poudres.

Selon une variante de réalisation, on ajoute au moins un déshydratant interne tel que le citrate de magnésium comme l'un des constituants de la préparation pharmaceutique.

La présente invention sera illustrée par les exemples non limitatifs suivants dans lesquels les constituants sont donnés en parties en poids par rapport à 100 parties en poids d'ibuprofène :

Exemple 1

Etape a : Traitement de l'ibuprofène par l'antioxydant

De l'alpha-tocopherol (42.10^{-3}), du docusate de sodium (75.10^{-3}) et de la polyvinylpyrrolidone (375.10^{-3}) sont mélangés dans de l'eau pour obtenir une émulsion.

L'émulsion ainsi obtenue est pulvérisée sur de l'ibuprofène (100) puis le produit ainsi obtenu est séché sous vide.

15 Etape b : Granulation

Dans un mélangeur granulateur on introduit les différents composants à granuler, [Bicarbonate de sodium (300) – Acide citrique (500)].

Le liquide de granulation est ensuite pulvérisé sur le lit de poudre.

Après cette phase de granulation, le mélange obtenu est ensuite séché en 20 lit fluidisé.

Les granulés obtenus sont calibrés au moyen d'une grille.

Etape c : Mélange final

On réalise un mélange des constituants issus des phases a et b avec les autres ingrédients.

25 – Saccharine sodique : 7,5
– arôme : 15
– Lactose : 225
– Citrate de magnésium : 50
– silice colloïdale : 5.10^{-1}

30 Les produits issus des étapes a à c précitées sont mélangés pendant une durée d'environ trente minutes.

Le produit obtenu se présente sous forme d'une poudre sèche directement utilisable pour la préparation de comprimés.

Par ailleurs, des portions de 3,4 grammes du produit obtenu ont été pressées dans une pastilleuse en permettant ainsi l'obtention de comprimés effervescents.

Exemple 2

5 En suivant le mode opératoire décrit ci-dessus, on a préparé des poudres ou des comprimés effervescents ayant la composition suivante :

Exemples pour comprimés

	Exemple 2	Exemple 3	Exemple 4	Exemple 5	Exemple 6
α Tocophénol	42.10^{-3}	84.10^{-3}	21.10^{-3}	42.10^{-3}	42.10^{-3}
Docusate de sodium	75.10^{-3}	100.10^{-3}	50.10^{-3}	80.10^{-3}	70.10^{-3}
PVP	375.10^{-3}	350.10^{-3}	400.10^{-3}	330.10^{-3}	420.10^{-3}
Ibuprofène	100	100	100	100	100
Bicarbonate de sodium	585	675	225	270	245
Acide citrique	315	305	675	450	285
Saccharide sodique	10	10	5	5	10
Arôme	20	20	10	5	15
Lactose	820	-	520	720	780
Dextrose	-	-	100	-	-
Mannitol	-	600	-	-	-
Citrate de Magnesium	100	100	15	20	20
Benzoate de sodium	-	-	10	-	

Exemples pour poudre pour sachets

	Exemple 1	Exemple 2	Exemple 3	Exemple 4
α Tocophénol	21.10^{-3}	70.10^{-3}	30.10^{-3}	30.10^{-3}
Docusate de sodium	5.10^{-2}	10.10^{-2}	5.10^{-2}	7.10^{-2}
PVP	0,5	1	0,8	0,7
Ibuprofène	100	100	100	100
Bicarbonate de Na	75	160	375	125
Acide citrique	225	40	1125	375
Saccharide sodique	10	0	5	5
Arôme	0	50	50	50
Lactose	200	4000	2000	2500
Citrate de Magnesium	25	25	25	0
Silice colloïdale	-	-	510^{-1}	-

REVENDICATIONS

5 1- Composition pharmaceutique destinée à la préparation de poudres ou de comprimés effervescents contenant une quantité efficace d'ibuprofène ou de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables à titre d'ingrédient actif ; un système effervescent pharmaceutiquement acceptable comprenant au moins un carbonate alcalin et au moins un acide organique, caractérisée en ce qu'elle
10 comprend au moins un agent antioxydant pharmaceutiquement acceptable, en une quantité suffisante pour stabiliser l'ibuprofène.

2- Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre une quantité efficace d'au moins un déshydratant interne.

3- Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle
15 comprend en outre un diluant pharmaceutiquement acceptable.

4- Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'agent antioxydant précité est choisi parmi l'alpha-tocopherol, le gamma-tocopherol, le delta-tocopherol, les extraits d'origine naturelle riches en tocophérol, l'acide L-ascorbique et ses sels de sodium ou de
20 calcium, l'acide palmityl DL ascorbique, le gallate de propyle, le gallate d'octyle, le gallate de dodécyle, le gallate de butyl-hydroxy anisole (BHA) et le gallate de butyl -hydroxy toluène (BHT).

5- Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le déshydratant interne précité est le citrate de magnésium.

25 6- Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le diluant précité est le lactose.

7- Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour la préparation de comprimés effervescents, caractérisée en ce qu'elle comprend exprimé en parties en poids pour 100 parties d'ibuprofène, ou de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables :

 -de 120 à 900 et de préférence de 245 à 330 parties en poids d'au moins un carbonate alcalin ;

 -de 150 à 1100, et de préférence de 390 à 475 parties en poids d'au moins un acide organique ;

–de 21.10^{-3} à 84.10^{-3} d'antioxydant, dans le cas de l'alpha-tocopherol ;

et éventuellement :

–de 400 à 1000, et de préférence de 500 à 800 parties en poids d'au moins un diluant pharmaceutiquement acceptable ; et
–de 10 à 150, et de préférence de 20 à 100 parties en poids d'un déshydratant interne, dans le cas du citrate de magnésium.

8– Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce qu'elle comprend exprimé en parties en poids pour 100 parties d'ibuprofène :

– 270 parties en poids d'au moins un carbonate alcalin, de préférence du bicarbonate de sodium ;
– 450 parties en poids d'au moins un acide organique, de préférence l'acide citrique ;
– 42.10^{-3} parties en poids d'alpha-tocophérol ;
– 680 parties en poids d'un diluant, de préférence le lactose ;
– 25 parties en poids de citrate de magnésium.

9– Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour la préparation d'une poudre effervescente, caractérisée en ce qu'elle comprend exprimé en parties en poids pour 100 parties d'ibuprofène ou de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables :

– de 25 à 1200 et de préférence de 270 à 585 parties en poids d'au moins un carbonate alcalin ;
– de 40 à 1125 , et de préférence de 315 à 675 parties en poids d'au moins un acide organique ;
– de 21.10^{-3} à 84.10^{-3} d'antioxydant, dans le cas de l'alpha-tocopherol ; et éventuellement :
– de 90 à 6000 , et de préférence de 200 à 2100 parties en poids d'au moins un diluant pharmaceutiquement acceptable ; et
– de 0 à 100 , et de préférence de 20 à 50 parties en poids d'un déshydratant interne, dans le cas du citrate de magnésium.

10– Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce qu'elle comprend exprimé en parties en poids pour 100 parties d'ibuprofène :

– 75 parties d'au moins un carbonate alcalin, de préférence du bicarbonate de sodium ;

- 225 parties en poids d'au moins un acide organique, de préférence l'acide citrique ;
- $42 \cdot 10^{-3}$ parties en poids d'alpha-tocophérol ;
- 175 parties en poids d'un diluant, de préférence le lactose;
- 5 - 25 parties en poids de citrate de magnésium.

11- Préparation pharmaceutique, sous la forme d'une poudre ou d'un comprimé effervescent, caractérisée en ce qu'elle contient une composition telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 10, éventuellement associée à au moins un additif usuel choisi parmi les édulcorants, les aromatisants, les colorants et les lubrifiants.

10 12 Préparation pharmaceutique selon la revendication 11 sous la forme d'un comprimé effervescent, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité de composition effervescente selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 correspondant à 200 mg ou 400 mg ou 600 mg d'ibuprofène par comprimé.

15 13- Préparation pharmaceutique selon la revendication 11 sous la forme d'une poudre effervescente, caractérisée en ce qu'elle contient une quantité de composition effervescente telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 10 correspondant à 200 mg ou 400 mg 600 mg d'ibuprofène par unité posologique.

20 14- Procédé de fabrication d'une préparation pharmaceutique sous forme de poudres ou de comprimés effervescents telle que définie à l'une quelconque des revendications 11 à 13, caractérisé en ce qu'il comprend :

25 a) le traitement de l'ibuprofène ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable par une quantité efficace d'au moins un agent antioxydant pharmaceutiquement acceptable, de préférence par pulvérisation d'une solution ou émulsion contenant l'antioxydant ;

b) le pré-mélange des constituants formant le système effervescent, de préférence sous forme de granulés ;

30 c) le pré-mélange des autres constituants de la forme pharmaceutique, de préférence sous forme de poudres; et

d) le mélange des produits issus des étapes précédentes a) b) et c).

15- Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que préalablement au traitement de l'ibuprofène ou de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, l'agent antioxydant est émulsionné dans un

solvant approprié notamment de l'eau, de préférence en présence d'un système émulsifiant comprenant un mélange de docusate de sodium et de polyvinylpyrrolidone.

16- Procédé selon la revendication 14 ou 15, caractérisé en ce qu'on ajoute au moins un déshydratant interne, tel que le citrate de magnésium comme l'un des constituants de la préparation pharmaceutique.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

2698788

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheN° d'enregistrement
nationalFR 9214851
FA 482065

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée	
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
D, Y	EP-A-0 351 353 (AESCULAPIUS-PHARMA S.A) * revendications * * page 3, ligne 6 - ligne 7 * * exemples * ----	1,3-4, 6-13	
Y	EP-A-0 380 367 (STAFFORD-MILLER) * revendications 1-6,11 * * page 4, ligne 27 - ligne 29 * * exemples * -----	1,3-4, 6-13	
1			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5) A61K
	Date d'achèvement de la recherche 23 AOUT 1993	Examinateur SCARPONI U.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			